

## FARMAKOLOGIJA BIOLOŠKIH LIJEKOVA

MARINKO MARUŠIĆ i SILVIO MIHALJEVIĆ<sup>1</sup>

*Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb i <sup>2</sup>Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska*

Unutar skupine upalnih bolesti crijeva dva su najpoznatija entiteta - Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Razumijevanje njihove patofiziologije te slijeda inflamatorne kaskade dovelo je do otkrića lijekova koji mogu selektivno djelovati na određenu molekulu ili signalni put te ispraviti neravnotežu proinflatornih i antiinflatornih medijatora. Prvi su razvijeni antagonisti TNF- $\alpha$ ; solubilni receptori poput etanercepta te monoklonalna antitijela. Infliksimab je širom svijeta odobren za liječenje umjerenog do teškog te fistulizirajućeg oblika aktivne Crohnove bolesti te teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji ne reagiraju na punu i adekvatnu terapiju nekim kortikosteroidom i/ili imunosupresivom, odnosno u onih koji ne podnose ili u kojih postoje medicinske kontraindikacije za takvu terapiju te za liječenje teškog oblika aktivne bolesti kod djece. Razvoj antitijela na infliksimab koji dovede do gubitka djelotvornosti lijeka i alergijskih reakcija otvorile su mjesto primjeni adalimumaba. Na osnovi dostupnih podataka iz pretkliničkih i ranih faza kliničkog ispitivanja još jedan TNF- $\alpha$  antagonist (certolizumab), inhibitori Th 1 polarizacije (fontolizumab, ustekinumab) te inhibitor selektivnih adhezijskih molekula (natalizumab) potencijalno kandidiraju za nove biološke lijekove u liječenju upalnih bolesti crijeva.

**Ključne riječi:** biološki lijekovi, upalne bolesti crijeva, TNF- $\alpha$  antagonisti

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Marinko Marušić  
Klinička bolnica "Sveti Duh"  
Sveti Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska,  
E-pošta: marinko.marusic1@zg.t-com.hr

### UVOD

Razumijevanje patofiziologije upalnih bolesti crijeva doprinosi stalnom razvoju bioloških lijekova. Oni mogu selektivno djelovati na određenu molekulu ili signalni put te ispraviti neravnotežu proinflatornih i antiinflatornih medijatora. Antagonisti čimbenika nekroze tumora (anti-TNF- $\alpha$ ) prvi su razvijeni i značajno su poboljšali liječenje. U toj skupini postoje dvije podskupine lijekova; solubilni receptori poput etanercepta, onercepta, pegsunercepta i monoklonalna TNF- $\alpha$  antitijela poput infliksimaba i adalimumaba. Zbog antitijela na spomenuta monoklonalna protutijela i mogućeg povećanja učinkovitosti liječenja razvijaju se i drugi lijekovi; inhibitori receptora proinflatornih citokina, blokatori selektivnih adhezijskih molekula i inhibitori Th1 polarizacije. Učinkovitost i sigurnost tih lijekova još se istražuje. U ovom radu donosimo farmakologiju bioloških lijekova, pri čemu je bitno napomenuti da su u Hrvatskoj registrirana dva

biološka lijeka za liječenje upalnih bolesti crijeva – infliksimab (Remicade®) i adalimumab (Humira®) te se nalaze na listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

### ANTI-TNF- $\alpha$ LIJEKOVI

TNF- $\alpha$  je homotrimerični proupalni citokin koji gotovo isključivo ili najvećim dijelom izlučuju upalne stanice, u prvom redu monociti-makrofagi i T limfociti. Zamijećeno je da TNF- $\alpha$  ima čitav niz imunomodulacijskih učinaka, npr. povećava izražaj molekula MHC II (osobito na endotelnim stanicama kapilara) i receptora za IL-2 na limfocitima, inducira citotoksične limfocite, aktivira neutrofilne leukocite i pojačava sekreciju drugih citokina pa je teško odrediti koji je osnovni mehanizam djelovanja TNF- $\alpha$ . Povišene razine TNF- $\alpha$  uzrokuju nedostatak u apoptozi limfocita T što za po-

sljedicu ima njihovo nekontrolirano širenje u lamini propriji te pridonosi kroničnoj upali i disfunkciji mukozne barijere crijeva.

#### *Etanercept (Enbrel®)*

Etanercept je humani dimerični protein nastao fuzijom dviju topljivih domena p75 TNF receptora i Fc' dijela IgG1 (1). Veže se na membranozni i solubilni oblik TNF- $\alpha$ , ali i na LT- $\alpha$ , inhibirajući biološke učinke oba medijatora (1,2). Proizveden je rekombinantnom DNK tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka, a sastoji se od 934 aminokiseline prosječne molekularne težine od oko 150 kDa (2,3). Smatra se da su molekule nastale fuzijom TNF i Fc' dijela ograničene, kao rezultat steričkih prepreka te sprječavaju unakrsno povezivanje više TNF- $\alpha$  trimera (4). Potencijal formiranja niza imunoloških kompleksa povećava vjerojatnost formiranja relativno velikog imunog kompleksa koji se mogu vrlo brzo očistiti iz tijela. Afinitet je snaga reverzibilne, monovalentne povezanosti protutijela i antigena. Izražava se u jedinicama molara kao konstanta disocijacije (KD) antigena, gdje manje vrijednosti KD odražavaju veći afinitet. Budući da je afinitet primarna odrednica koncentracije antitijela potrebni da veže određeni dio antigena važna je odrednica u određivanju terapijske doze. Za etanercept ona iznosi  $1,15 \times 10^9$  M (5). Etanercept je pokazao da ima nisku stopu imunogenosti kada je primjenjivan u bolesnika s psorijazom, reumatoidnim artritismom i kongestivnim srčanim zatajenjem. Incidencija anti-etanercept protutijela zabilježena je u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s reumatoidnim artritismom i kroničnim srčanim zatajenjem te iznosi 2 %, odnosno 0,6 % (6,7). Etanercept se aplicira supkutano i apsorbira polako. Iako se apsorbira sporije, supkutana primjena lijekova može dovesti do veće koncentracije u jedinstvenom vremenskom profilu, pogotovo ako se lijek eliminira polako i ima umjerenu dozu održavanja. Za etanercept postoji više načina doziranja. Zbog svoje molekularne težine uglavnom se apsorbira u limfnim žilama, a kako se limfna tekućina drenira u vaskularni sustav, apsorpcija lijeka traje satima. Maksimalna koncentracija etanercepta u serumu bolesnika s psorijazom koji su dvotjednom shemom primali 50 mg iznosila je  $4,90 \pm 2,5$  mg/L,  $69 \pm 48$  h do primjene iduće doze (8). Nakon oralne administracije, uopće ne djeluje terapijski, zapažena je niska sustavna bioraspoloživost zbog proteolitičkog djelovanja enzima probavnog trakta i degradacije koja se odvija u kiselom okruženju želuca (9). Etanercept ima najveći volumen raspodjele u stacionarnom stanju s vrijednošću od  $12 \pm 6$  litara (10). Za opseg ekstravaskularne distribucije etanercepta očekuje se da će biti malen (11). Klirens od  $160 \pm 80$  mL/h i poluvrijeme života od  $4,25 \pm 1,25$  dana zabilježene su za etanercept (1). Fc' ulomak IgG1 stabilizira etanercept i tri puta povećava

va vrijeme poluživota. Unatoč prisutnosti Fc' ulomka komponente IgG1 koje može inducirati komplement, etanercept u *in vitro* uvjetima nema učinak na lizu stanice posredovanu komplementom. Dimerna struktura etanercepta omogućuje vezanje dvije molekule TNF- $\alpha$  afinitetom 50-1 000 puta većim nego za p75 prirodnog topljivog receptora što daje veće inhibitorno djelovanje etanercept (1,12). Etanercept se veže na LT- $\alpha$  i sprječava interakciju LT- $\alpha$  s odgovarajućim receptorima čime dodatno prigušuje upalni odgovor (1). S farmakološkog stajališta, sposobnost da se etanercept veže za LT- $\alpha$  čini ključnu razliku u odnosu na antitijela poput infliksimaba i adalimumaba.

#### *Onercept*

Onercept je rekombinirani oblik solubilnog p55 TNF receptora koji veže transmembranski i solubilni TNF- $\alpha$  (13). Publicirane su tri studije na zdravim dobrovoljcima kako bi se ispitala njegova farmakokinetika, farmakodinamika i sigurnost. Ispitanici su dobivali onercept prema nekoliko shema primjene; jednokratnu intravenoznu dozu od 5, 10, 15, 50 i 150 mg, jednokratnu supkutano dozu od 150 mg i šest ponavljanih supkutanih doza od 50 mg. Lijek je pokazao linearnu farmakokinetiku koja bi se najbolje mogla objasniti trieksponencijalnim modelom. Spora apsorpcija onercepta nakon supkutane i intramuskularne primjene ukazuje da je apsorpcija ograničavajući proces (14). Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 15 h, što je bilo produljeno na 21 h nakon primjene šest ponavljanih supkutanih doza. Ukupni klirens je procijenjen na 4 L/h, a volumeni distribucije početnog i stabilnog stanja iznose 4 litre, odnosno 10 litara. Bubrežni klirens je minimalan, predstavlja 2,5 % sveukupnog klirensa te nakon povećanja doze ostaje isti. Lijek se najviše istražuje za primjenu u liječenju srednje teških do teških oblika psorijaze, iako je idealan kandidat za antagoniziranje TNF- $\alpha$  i u drugim upalnim bolestima (15).

#### *Infliksimab (Remicade®)*

Infliksimab je bio prvi anti-TNF- $\alpha$  lijek kojem je dokazana učinkovitost u liječenju Crohnove bolesti pa je za tu indikaciju dobio odobrenje Europske agencije za ocjenu medicinskih proizvoda i Američke agencije za hranu i lijekove. Infliksimab je kimerično IgG1 $\kappa$  monoklonalno antitijelo koje neutralizira aktivnost TNF- $\alpha$  vežući se na solubilni i transmembranozni oblik TNF- $\alpha$  i na taj način inhibira vezanje TNF- $\alpha$  na njegove receptore (16). Ima molekularnu masu od 149,1 kDa i proizvodi se rekombinantnom tehnologijom (17). Kao rezultat trimerične strukture TNF- $\alpha$  i bivalentne prirode antitijela kao što je infliksimab mogu se formirati razni imuni kompleksi (4). Scallon i sur.

smatraju da infliksimab ima KD  $4,5 \times 10^{10}$  M u usporedbi s  $1,15 \times 10^9$  M za etanercept (5). Veći afinitet za TNF- $\alpha$  pokazuje infliksimab što ima za posljedicu veću stabilnost TNF- $\alpha$ /infliksimab kompleksa. Smith i sur. iznijeli su oprečne rezultate, KD vrijednosti od  $2,35 \times 10^{11}$  M za etanercept i  $1,17 \times 10^{10}$  M za infliksimab (18). Daljnja istraživanja koja ispituju obvezujuće karakteristike obih lijekova moći će konačno utvrditi vrijednosti KD. U studijama se izvještava o različitoj učestalosti stvaranja protutijela u rasponu od 8-68 % bolesnika koji su primali infliksimab (6,19). Istodobna terapija metotreksatom povezana je sa smanjenom pojavnosću protutijela. Infliksimab se aplicira intravenozno u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u intervalima 6-8 tjedana u bolničkim uvjetima. Ne može se aplicirati oralno, jer probavni sustav neutralizira djelovanje lijeka. Infliksimab ima obujam raspodjele 3-5 litara (20). Volumen raspodjele u stacionarnom stanju je ponajprije unutar vaskularnog prostora i distribuira se malo izvan vaskularnog prostora u upaljena tkiva. Metabolizam lijeka ovisi o vrijednostima albumina u serumu. Što su više vrijednosti albumina u serumu veća je koncentracija lijeka, sporije je izlučivanje i na taj način produženo je poluvrijeme izlučivanja lijeka. Farmakokinetika lijeka ne korelira s promjenama u vrijednostima transaminaza i klirensa kreatinina (21). Moglo bi se očekivati da se infliksimab unatoč mišjoj promjenjivoj regiji metabolizira i eliminira na sličan način kao većina imunoglobulina, s recikliranjem aminokiselina i eliminacijom putem žuči i urina. Pretpostavlja se da se imunoglobulini metaboliziraju ponajprije u mjestima koja su u brzom ravnoteži s plazmom, međutim, točne anatomske lokacije katabolizma antitijela tek treba identificirati (22). Iako se infliksimab dobro podnosi u većini slučajeva, mogu se razviti teške nuspojave, uključujući i teške infekcije, lupoidni sindrom, akutnu infuzijsku reakciju, odgođenu preosjetljivost, demijelinizirajuće bolesti, zatajenje srca, povećani rizik za limfom te smrt (23-25).

#### *Adalimumab (Humira®)*

Adalimumab je rekombinantno IgG1 monoklonalno antitijelo koje se sastoji od dva  $\kappa$  laka lanca i dva IgG1 teška lanca. Proizveden je rekombinantnom DNK tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka i pročišćen procesima koji uključuje virusnu inaktivaciju i korake odstranjivanja (26). Lijek se specifično veže za TNF- $\alpha$  i neutralizira biološku funkciju TNF- $\alpha$  blokirajući njegovu interakciju sa staničnim TNF- $\alpha$  receptorima p55 i p75. Također modificira biološke reakcije koje inducira i regulira TNF- $\alpha$ , uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1). Iako se lijek vezuje za solubilni i membranozni oblik TNF- $\alpha$ , ne veže se i ne neutralizira LT- $\alpha$  (27). Adali-

mumab se sastoji od 1330 aminokiselina i ima molekularnu težinu od oko 148 kDa (27). Adalimumab ima relativno visoku sklonost vezanju s TNF- $\alpha$ , studije su izvijestile o rasponu konstante disocijacije (KD) u rasponu od  $7,05 \times 10^{11}$  M do  $1,0 \times 10^{10}$  M (28). Adalimumab formira niz imunoloških kompleksa različite težine što će na kraju dovesti do formiranja termički stabilne molekule koja se sastoji od kružnog lanca tri izmjenična adalimumaba i TNF- $\alpha$  koji teži otprilike 598 kDa. Za imuni kompleks takve težine se očekuje da se očisti iz tijela vrlo brzo, što adalimumab čini vrlo učinkovitom molekulom za vezanje i uklanjanje TNF- $\alpha$  iz cirkulacije (29). Kao rezultat svoje strukturne sličnosti s ljudskim IgG1 i zato što nije kimerično antitijelo, adalimumab ima smanjenu imunogenost u odnosu na infliksimab ili etanercept te samim time ne zahtijeva paralelnu primjenu imunosupresiva (azatioprina ili metotreksata) (30). Adalimumab se može primjenjivati u obliku supkutanih injekcija različitim terapijskim shemama (20). Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 40 mg adalimumab se sporo apsorbira i raspodjeljuje po tkivima, a vršne koncentracije u serumu postižu 5 dana nakon primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba nakon primjene jednokratne subkutane doze bila je 64% (31). Nakon primjene doze od 0,5 mg/kg adalimumab se izlučuje brzinom 11-15 ml/h, a volumen raspodjele iznosi 4,7-6 litara (31). Srednje vrijeme polovičnog izlučivanja u terminalnoj fazi približno je dva tjedna. Nakon supkutane primjene adalimumaba u početnoj dozi od 80 mg, a zatim svaka dva tjedna u dozi od 40 mg minimalne stabilne koncentracije u serumu bile su 5  $\mu$ g/mL (31). Povećana stopa klirensa adalimumaba zabilježene su u bolesnika koji su razvili antitijela na adalimumab, a smanjena stopa klirensa zabilježena je u starijih bolesnika (31).

#### *Certolizumab (Cimzia®)*

Certolizumab je treći lijek iz skupine TNF- $\alpha$  inhibitora odobren od Američke agencije za hranu i lijekove za liječenje Crohnove bolesti. To je jedini TNF inhibitor kod kojeg je korištena tehnologija pegilacije. U Švicarskoj je lijek u rujnu 2007. godine dobio odobrenje za liječenje Crohnove bolesti. Europska agencija za lijekove ima negativno mišljenje o certolizumabu za liječenje Crohnove bolesti i odbila je dati odobrenje u svibnju 2008. godine zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti (preniska da bi bila relevantna) i kratkog trajanja istraživanja (32). Certolizumab je humanizirano antitijelo s Fab' ulomkom koji je specifičan za TNF- $\alpha$ . Fab' ulomak je proizveden rekombinantnom tehnologijom u *E. coli* i konjugiran s molekulom polietilenglikola teškom 40 kDa. Tom konjugacijom je povećana hidratacija i pokretljivost u otopini te postignuta zaštita od enzimskih degradacija i sporija bubrežna filtraci-

ja koja omogućuje certolizumabu dulji poluvijek života i manji broj primjena. Teorijski, postoji manji rizik od alergijskih reakcija i razvoja protutijela jer je certolizumab humanizirano pegilirano protutijelo (33). Za razliku od ostalih TNF- $\alpha$  inhibitora certolizumab ne sadrži Fc' ulomak antitijela koji aktivira komplement i lizu stanice, što bi trebalo povećati sigurnost njegove primjene (33). Metabolizam lijeka nije proučavan kod ljudi. Eliminacija lijeka se događa putem urina, što je potvrđeno samo na animalnom modelu. Poluvijek života lijeka iznosi 14 dana. Volumen distribucije u stacionarnom stanju iznosi 6,4 litara. Preporučeno doziranje za certolizumab kod liječenja Crohnove bolesti je 400 mg (dano kao dvije supkutane injekcije od 200 mg) inicijalno te 2 i 4 tjedna nakon inicijalne primjene u istoj dozi supkutanim apliciranjem. Pacijenti s kliničkim odgovorom mogu primiti preporučenu dozu održavanja 400 mg supkutano svaka 4 tjedna (34). Antitijela na certolizumab razvila su se u 8 % ispitanika, što odgovara podacima drugih TNF- $\alpha$  inhibitora (35). Zbog ozbiljnih nuspojava, male učinkovitosti i nedostatka potvrde dugoročne sigurnosti uzimanja lijeka, potrebna su istraživanja s većim brojem ispitanika.

#### TERAPIJA TEMELJENA NA INHIBICIJI TH1 POLARIZACIJE

Za inhibiciju Th1 polarizacije mogu se koristiti monoklonalna antitijela protiv IL-12, interferona- $\gamma$ , IL-18 te receptora IL-10.

##### *Fontolizumab (HuZAF)*

Fontolizumab je humanizirani oblik mišjeg IFN- $\gamma$  antitijela, dimerne strukture, proizveden pomoću rekombinantne tehnologije, prosječne molekularne težine 150 kDa (37). Pokazao je dobru sigurnost i podnošljivost u fazi I/II, dvostrukog slijepog istraživanja kontroliranog sa skupinom koja je dobivala placebo, a bile su primijenjene jedna ili više doza te postupno povećanje doze u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom Crohnove bolesti (38). Farmakokinetika se najbolje opisuje bieksponencijalnim padom s početno brzom fazom distribucije nakon koje slijedi spora faza eliminacije. U skladu s ranijim nalazima, fontolizumab ima nizak klirens (0,16-0,18 mL/h/kg) i dug poluvijek života (17 dana). Zamijećen je nizak početni volumen distribucije, 45 i 55 mL/kg za doze 4 mg/kg, odnosno 10 mg/kg, malen volumen raspodjele u stabilnom stanju, 83 i 94 mL/kg

za doze 4 mg/kg, odnosno 10 mg/kg skupine. Očekuje se umjerena akumulacija lijeka u stabilnom stanju primjenom mjesečnih intravenskih infuzija. Ovi glavni farmakokinetički parametri ukazuju na kinetiku neovisnu o dozi. Varijacije u farmakokinetičkim vrijednostima između bolesnika bile su manje od 33 % (39). Statistički značajno smanjenje koncentracije C-reaktivnog proteina u ispitanika koji su primali fontolizumab ukazuje na biološki učinak. Potrebna su daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se procijenila učinkovitost i opravdanost primjene (40).

##### *Ustekinumab (Stelara®)*

Ustekinumab je ljudsko IgG1 $\kappa$  monoklonalno protutijelo sa zajedničkim p40 jedinicom IL-12 i IL-23. Odobren je u Njemačkoj za liječenje psorijaze, a smatra se da ima učinka i u liječenju Crohnove bolesti (41,42).

#### TERAPIJA TEMELJENA NA INHIBICIJI STANIČNE ADHEZIJE

Novačenje i migracija limfocita bitan je korak za inicijaciju te podržavanje upale u upalnim bolestima crijeva. Selektivna blokada adhezijskih molekula pomoću monoklonalnih protutijela usmjerenih protiv integrina i antisense oligonukleotida trenutno se najviše istražuju.

##### *Natalizumab (Tysabri®)*

Natalizumab je kimerično rekombinantno humano IgG4 antitijelo protiv  $\alpha 4$  integrina. Nakon dokazivanja učinkovitosti i sigurnosti u prekliničkim i fazi II kliničkih studija (16,43) treća faza kliničkih studija (ENACT-1, ENACT-2) donijela je zaključke da je natalizumab lijek za postizanje kliničke remisije u pacijenata koji ne reagiraju na drugu biološku terapiju (44). Nakon izvješća o tri slučaja progresivne multifokalne leukoencefalopatije, dva u pacijenata s multiplom sklerozom i jednog u pacijenta s Crohnovom bolešću, pojavila se određena zadržka u upotrebi natalizumaba (45). U siječnju 2008. godine Američka agencija za lijekove i hranu odobrila je natalizumab za indukciju remisije i održavanje remisije za umjerene do teške oblike Crohnove bolesti. U zemljama Europske unije nije dobio odobrenje zbog zabrinutosti oko omjera koristi i rizika.

## LITERATURA

1. ENBREL®(etanercept). Product monograph. Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, 2003.
2. Gudbrandsdottir S, Bliddal H, Petri A i sur. Plasma TNF binding capacity profiles during treatment with etanercept in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 385-8.
3. Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl 2.): 105-11.
4. Kohno T, Stevens SR, Louie JS. Adalimumab and infliximab bind to Fc-receptor and C1q and generate immunoprecipitation – A different mechanism from etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 400.
5. Scallon B, Cai A, Solowski N i sur. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 418-26.
6. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 19-22.
7. Foerder C, Rogge M. Immunogenicity of Enbrel: clinical trial observations. Annual European Congress of Rheumatology, 2002.
8. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: How do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 12-8.
9. Tang L, Persky AM, Hochhaus G, Meibohm B. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2184-204.
10. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 161-4.
11. Rowland M, Tozer TN, ur. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
12. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 2005; 7: 251-9.
13. Rutgeets P, Lemmens L, Van Assche G i sur. Treatment of active Crohn's disease with onercept (recombinant human soluble p55 tumor necrosis factor receptor): results of a randomized, open-labeled, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 185-92.
14. Glatt S, Fuseau E, Buraglio M, Nguyen QT. Population pharmacokinetics of onercept in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1295-304.
15. Trinchard-Lugan I, Ho-Nguyen Q, Bilham WM, Buraglio M, Ythier A, Munafo A. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human tumour necrosis factor-binding protein-1 (Onercept) injected by intravenous, intramuscular and subcutaneous routes into healthy volunteers. *Eur Cytokine Netw.* 2001; 12: 391-8.
16. Sandborn WJ, Faubion WA. Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made? *Gut* 2004; 54: 1366-73.
17. REMICADE®(infliximab) product monograph. Malvern: Centocor, Inc., 2001.
18. Smith TD, Friend D, Smith CA. Comparative TNF Binding Characteristics of Etanercept (Enbrel) and Infliximab (Remicade). European Congress of Rheumatology, 2002.
19. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-24.
20. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2005; (Supl 74.): 13-8.
21. Fassanmade AA, Adedokun OJ, Olon A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 297-308.
22. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy* 1969; 13: 1-110.
23. Hanauer SB, Feagen BG, Lichtenstein GR i sur. Maintenance infliximab for Chron's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
24. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN i sur. Infliximab maintenance for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
25. Colombel JF, Loftus EV, Tremain JW i sur. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
26. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Supl. 2.): 70-3.
27. Sandborn WJ. New concepts in anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5: 10-8.
28. Santora LC, Kaymakcalan Z, Sakorafas P, Krull IS, Grant K. Characterization of noncovalent complexes of recombinant human monoclonal antibody and antigen using cation exchange, size exclusion chromatography, and BIAcore. *Anal Biochem* 2001; 299: 119-29.
29. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature* 1986; 319: 516-8.
30. Sorbera LA, Rabasseda X, Castaner RM. Adalimumab: antiarthritic treatment of IBD. *Drugs Future* 2001; 26: 639-46.
31. HUMIRA®(adalimumab) product monograph. North Chicago: Abbott Laboratories, 2005.
32. FDA Center for Drug Evaluation and Research Application Number: BLA 235160. Division Director Review – BLA/STN 125160 Cimzia (certolizumab pegol). [Drugs@FDA.gov](mailto:Drugs@FDA.gov). Pristupljeno na FDA: <http://www.accessdata.fda.gov> 9. rujna 2009.
33. Barnes T, Moots R. Targeting Nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab. *Int J Nanomed* 2007; 2: 3-7.
34. UCB, Inc. Cimzia® product information. Smyrna, 2009.

35. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, i sur. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 807-18.
36. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC i sur. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-50.
37. Statement on a nonproprietary name adopted by the Usan Council - Fontolizumab, American Medical Association
38. Rutgeerts P, Reinisch W, Colombel J-F i sur. Preliminary results of a phase I/II study of HuZAF, an anti-IFN-gamma monoclonal antibody, in patients with moderate to severe active Crohn's disease. American Gastroenterological Association from Digestive Disease Week, May 19-22, 2002, abstract 505.
39. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S i sur. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1131-7.
40. Reinisch W, de Villiers W, Bene L. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 233-42.
41. Scherl EJ, Kumar S, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 321-8.
42. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL i sur. A multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled phase2b study of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/ 23p40, in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results through week 22 from the Certifi trial (abstract). *Gastroenterology* 2011; 140: 109.
43. Lim WCh, Hanauer SB. Emerging biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disorders* 2004; 4: 66-84.
44. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al.; International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-25.
45. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R i sur. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005; 353: 362-8.

## S U M M A R Y

### PHARMACOLOGY OF BIOLOGIC MEDICATIONS

M. MARUŠIĆ and S. MIHALJEVIĆ<sup>1</sup>

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Sveti Duh Clinical Hospital, Zagreb and <sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Osijek Clinical Hospital Centre, Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University, Osijek, Croatia*

Two major types of inflammatory bowel diseases (IBD) are Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Insights into their pathophysiology and inflammatory cascade have lead to the discovery of medications that can have a selective effect on a particular molecule or signal pathway and correct an imbalance in pro- and anti-inflammatory mediators. The first to be developed were the TNF- $\alpha$  antagonists, soluble receptors like etanercept and monoclonal antibodies. Infliximab has been approved worldwide for treatment of moderate to severe and active fistulizing forms of Crohn's disease, as well as for severe forms of ulcerative colitis in adults who do not react to full and adequate corticosteroid and/or immunosuppressive therapy, i.e. for patients who have problems with or medical contraindications to such therapy and for treatments of severe forms of active disease in children. Adalimumab can be applied in cases when antibodies develop as a reaction to infliximab, leading to reduced drug efficacy and allergic reactions. According to the available data from preclinical tests and earlier phases of clinical tests, potential candidates for new biological medications in treating IBDs are another TNF- $\alpha$  antagonist (certolizumab), inhibitors of Th1 polarisation (fontolizumab, ustekinumab) and selective adhesion-molecule inhibitors (natalizumab).

**Key words:** biologics, inflammatory bowel diseases, TNF- $\alpha$  antagonists